

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

*P o t r d i l o*

*C e r t i f i c a t e*

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

*Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:*

(22) Datum prijave (*Application Date*):

5.11.2003 (5.nov.2003)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200300270

(54) Naziv (*Title*):

Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Za izdajo tega potrdila je bila plačana taksa v višini 255,00 SIT po prvi alinei tarifne številke 4 taksne tarife Zakona o upravnih taksah (Uradni list RS, št. 8/00 in nadaljnji).

Ljubljana, 19.1.2005

Janez Kukec-Mezek  
podsekretar



ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje:

Lek farmacevtska družba, d.d.

Sektor intelektualna lastnina

Verovškova 57, SI – 1526 Ljubljana, Slovenija

tel.: 580 20 05

faks: 568 21 23

šifra: pš/ 33140/ SI/ PSK

2. Prijavitev (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba, d.d.

Verovškova 57

SI - 1526 Ljubljana

Slovenija

Potrdilo o prejemu prijave  
(izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 5. 11. 2003

Številka prijave: P-200300270

Žig urada in podpis:



3. Zastopnik:

Registerska številka:

4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Ljubo Antončič, Podmiljsčakova 43 SI-1000 Ljubljana

5. Naziv izuma:

Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:

- prijava je za patent s skrajšanim trajanjem  
 predhodna objava patenta po preteklu \_\_\_\_ mesecev  
 prijava je izločena iz prijave številka:

8. Izjava:

- izjava o skupnem predstavniku:

9. Priloge:

- opis izuma, ki ima 10 strani  
 patentni zahtevek (zahtevki), ki ima(jo) 2 strani; število zahtevkov: 11  
 skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: 4  
 povzetek  
 potrdilo o plačilu prijavne pristojbine  
 potrdilo o deponiraju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče patentirati  
 pooblastilo zastopniku  
 generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: \_\_\_\_\_  
 potrdilo o razstavni prednostni pravici  
 podatki o drugih prijaviteljih  
 podatki o drugih izumiteljih  
 prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislín v opisu  
 prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki

|   |                          |
|---|--------------------------|
| REPUBLIKA SLOVENIJA<br>MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO<br>URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO |                          |
| Prejeto dne:  | 05-11-2003               |
| Podpis:   | Odborja priporočeno dne: |
| Širaj: <i>[Handwritten signature]</i>   | Poštna številka: 19987   |
| A. Kosak  |                          |

Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)



Lek farmaceutska družba, d.d.

Urad RS za intelektualno lastnino  
Kotnikova 6, 1000 Ljubljana

Verovškova 57  
1526 Ljubljana

Telefon: 01/580 21 11  
Telefaks: 01/568 35 17

Sektor intelektualna  
lastnina

Telefon: 01/534 89 63  
01/580 20 05  
Telefaks: 01/568 21 23

4-11-2003  
Ljubljana

Naš znak: pš/ 33140/ SI/PSK Vaš znak:

*Priloga k zahtevi za podelitev patenta*

Podatki o drugih izumiteljih patent:  
Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Peter Svete, Gradišnikova 14, SI 1353 Borovnica

Anton Čopar, Staretov trg 1 SI-1275 Šmartno pri Litiji



## Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Področje tehnike, v katero spada izum

(IPC<sup>7</sup> C 07 D 403/10, A 61 K 9/19)

Pričujoči izum spada v področje kemije heterocikličnih spojin in farmacevtske industrije ter se nanaša na novo kristalno obliko farmacevtsko uporabne kristalinične kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola in nov način njene priprave.

### Tehnični problem

2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol je farmacevtska učinkovina, ki deluje na zadnjo stopnjo kaskadnega sistema renin-angiotenzin in sicer tako, da se veže na receptor za angiotenzin II. Izkoriščajoč ta biokemijski učinek se v splošnem uporablja kot učinkovito antihipertenzivno sredstvo v obliki kalijeve soli. V farmacevtskih pripravkih je pogosto kombiniran z diuretiki.

Obstaja potreba po farmacevtskih učinkovinah visoke čistoče v takšni obliki, da se jih enostavno vgradi v farmacevtsko formulacijo, ki zagotovi visoko biološko razpoložljivost. Za vgradnjo v farmacevtsko obliko morajo imeti učinkovine določene želene fizikalno-kemijske lastnosti, poleg visoke čistosti zahtevamo primerno stabilnost, nehigroskopnost, ustrezno topnost in kompatibilnost z pomožnimi snovmi. Našteto lahko dosežemo z izbito prave kemijske oblike učinkovine, na primer izbiro prave soli ali amfotera, izbiro pravega izomera na primer samo enega optičnega izomera, izbiro pravega polimorfa ali celo z izbiro delcev prave oblike ali velikostnega razpona, ki je najbolj primeren za vgradnjo v farmacevtsko obliko.

Stanje tehnike

Substituirani imidazoli z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem regulacije krvnega pritiska so bili razkriti v patentih EP 253310 in US 5138069.

Znano je, da obstaja 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol oziroma njegova kalijeva sol v večih polimorfnih oblikah [K. Raghavan et al., Pharm. Res., 1993, 103 900-904; L. S. Wu et al., Pharm. Res., 1993, 10, 1793-1795]. Avtorji patenta US 5608075 navajajo, da polimorfna oblika I, ki je karakterizirana z DSC endotermo pri 229.5 °C pri segrevanju prehaja v polimorfno obliko II, ki je karakterizirana z endoternmnim maksimumom taljenja pri 273.2°. Oblika I je stabilna na sobni temperaturi, medtem ko je oblika II stabilna pri višjih temperaturah. Zaradi tega se oblika II pri normalnih pogojih rokovanja postopoma pretvarja v termodinamsko stabilnejšo obliko I.

SI 200300145 podaja kalijevu sol substituiranega imidazola v polimorfni obliki z vezano vodo, (pri čemer je bilo vode od 7 do 12 masnih odstotkov), poimenovani oblika III. V patentu je navedeno, da je bila oblika III izolirana v obliki s tremi vezanimi molekulami vode na molekulo učinkovine, pri segrevanju pa je nastala tudi polimorfna oblika z dvema vezanima molekulama vode na molekulo učinkovine. Fizikalne analize te oblike so pokazale da gre za polimorfno obliko v obliki dihidrata torej z dvema kristalno vezanima molekulama vode na molekulo učinkovine. Podobno snov so uspeli pripraviti avtorji patentne prijave WO 03048135, ki so pripravili polimorfno obliko z vezano med 12 % in 16 % vode (masni odstotki). Navedena patentna prijava podaja tudi nadaljnji dve polimorfni obliki kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola karakterizirani z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu za obliko, ki so jo poimenovali Form IV okoli 2 θ: 4.3, 15.6 in 23.4° ter nadaljnjo polimorfno obliko, ki so jo poimenovali Form V, karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu okoli 2 θ: 6.4, 12.2, 20.7, 21.5 in 22.5°.

Ravno tako je iz patentu SI 200300025 znano, da se da pripraviti alkalijske ali zemljoalkalijske soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola v obliki finega amorfnega prahu z liofilizacijo vodne raztopine alkalijske ali zemljoalkalijske soli imenovanega substituiranega imidazola ali enake glede na SI 200200145 z odparevanjem.

Znano je da zgolj določena oblika polimorfa ne zagotavlja nujno primernih fizikalno-kemijskih lastnosti. V US 5859258 so kristalizirali kalijevo sol 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola polimorfne oblike I iz zmesi *i*-propanola in 2.4 – 2.6% vode. Ugotovili so, da lahko nekontrolirana kristalizacija privede do tvorbe velikih trodimenzionalnih skupkov, ki so neprimerni za vgradnjo v farmacevtsko obliko, v smislu izuma pa navajajo zelo strogo kontroliran proces, v katerem je treba izpolniti kar 14 različnih pogojev, da zagotovijo primerno obliko delcev za farmacevtsko uporabo.

Iz stanja tehnike je razvidno, da je bistven element priprave kristalnih oblik imenovane učinkovine z vezano vodo prisotnost vode v kombinaciji z ustreznim topilom v primernem razmerju ali prisotnost vode v obliki atmosferske vlage. Kristalna oblika z okoli 7 do okoli 12 % vode je bila izolirana iz kombinacije topil in vode ali z izpostavitvijo amorfne substance atmosferski vlagi, kristalna oblika z od 12 do 16 % vode pa je bila pripravljena zgolj z izpostavitvijo amorfnega učinkovine ali njene polimorfne oblike I z relativno dolgo izpostavitvijo kontrolirani zračni vlagi nad 80% relativen vlažnosti.

Za razliko od US 5859258, kjer so kristalizirali kalijevo sol 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola oblike I iz kombinacije alkohola in vode se da glede na WO 03048135 pripraviti polimorfno obliko Form IV z raztopljanjem kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola v topilu z vreliščem pod 135 °C ter dodatkom diklorometana, pri čemer se tvori suspenzija, ter polimorfno obliko Form V z raztopljanjem imenovane soli v topilu z vreliščem pod 135 °C ter dodatkom heksana. Za oba postopka kot najprimernejše topilo patentna prijava navaja C<sub>1</sub> do C<sub>6</sub> alkohole, ter v primerih navaja zgolj etanol.

### Opis slik

Slika 1: rentgenski praškovni difraktogram polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola

Slika 2: Porazdelitev velikosti delcev šarže LST-K-1434/1 poskusa 3

Slika 3: Porazdelitev velikosti delcev šarže LST-K-1434/3 poskusa 3

Slika 4: rentgenski praškovni difraktogram šarže L-3391/A

### Opis rešitve tehničnega problema z izvedbenimi primeri

Predmet našega izuma je popolnoma nova kristalna oblika kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola

Postopek opisan v WO 03048135 uči tvorbo Forma V z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri  $2\theta$  okoli 6.4, 12.2, 20.7, 21.5 in 22.5°. iz topilnega sistema vsebujočega enega od C<sub>1</sub> C<sub>6</sub> alkoholov in heksan.

Iz topilnega sistema metanol - heksan se da pripraviti polimorfno obliko z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri  $2\theta$  okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2°. če kalijevo sol 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola polimorfne oblike I raztopimo v metanolu in dobljeno raztopino skoncentriramo, jo med mešanjem zlijemo v heksan ter dobljeno oborino filtriramo in sušimo.

Če kalijevo sol 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola raztopino v metanolu, tako da dobimo bistro raztopino, to raztopino uparimo do smolnatega preostanka, ki pa je še vedno bister in mu dodamo med mešanjem pri sobni temperaturi heksan, v nekajkratnem volumskem prebitku glede na metanol ter nadalje mešamo pri sobni temperaturi, dobimo po izolaciji novo polimorfno obliko karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v

rentgenskem praškovnem difraktogramu pri  $2\theta$  okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 °.

Enako obliko dobimo če bistro metanolno raztopino kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola med mešanjem pri sobni temperaturi dodamo v nekaj desetkratni volumski prebitek heksana, jo cepimo z nekaj kristalčki polimorfa Y ter izoliramo.

Novo polimorfno obliko kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 20 okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 ° smo poimenovali polimorfna oblika Y. Glede na način izolacije so predmet izuma tudi njeni solvati,

Polimorfno obliko Y lahko pretvorimo v polimorfno obliko z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 20 okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2° tako, da polimorfno obliko Y sušimo v vakuumu ali pri normalnem tlaku pri sobni ali pri povišani temperaturi.

Predmet predloženega izuma so tudi farmacevtski pripravki, ki vsebujejo polimorfno obliko Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola ali njene solvate. Primerna dnevna doza vsebuje 1 do 500 mg polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola ter lahko vsebuje druge primerne učinkovine na primer diuretik.

Farmacevtski pripravek je lahko v obliki primerni za peroralno oziroma parenteralno uporabo in je indiciran na primer za zdravljenje hipertenzije, farmacevtski pripravek, ki je predmet tega izuma je lahko tako na primer v obliki tablet, kapsul, pelet, granul in supozitorijev. Trdne farmacevtske oblike so lahko obložene, na primer z namenom povečanja peletibilnosti ali uravnavanja razpadnosti oziroma absorpcije.

V skladu s predmetom našega izuma se da pripraviti filmsko obložene tablete po postopku direktne suhe zmesi ali po postopku mokre granulacije ali s katerimkoli primernim postopkom znanim v farmaciji.

### Eksperimentalni del

#### Rentgenska praškovna analiza (XRD)

Uporabili smo aparaturo Philips PW1710 z refleksijsko tehniko pri pogojih: CuK $\alpha$  radiacija, območje od 2° do 37° 2θ, korak 0.04° 2θ, integracijski čas 1 sekunda).

Tipičen difraktogram polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola je prikazan na priloženi Sliki 1.

#### Meritev velikosti delcev

velikost delcev vzorcev smo merili na instrumentu Malvern Mastersizer S. Vzorec in 100 mg DSSS (Dioktilsulfosukcinat sodium salt) smo dodali v heksan ter mešali suspenzijo z 2.500 obrati na minuto. Stabilizirano suspenzijo smo vodili v merilno celico instrumenta in s sipanjem monokromatske svetlobe na delcih določili porazdelitev velikosti delcev. Za račun je bila uporabljena Miejevo teorijo sipanja, ki je univerzalna in kot taka ne postavlja omejitev za merjeno velikost delcev.

#### Meritev nasipnega/zbitega volumna

V skladu s tehniko po PhEur4, 2.9.15 APPARENT VOLUME in USP 26, <616> BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY smo v suh merilni valj previdno, brez stiskanja pretresli 30 g substance ( $m_0$ ) in odčitali volumen  $V_0$  na skali merilnega valja. Nasipni volumen predstavlja kvocient med  $V_0$  in  $m_0$  (podan v mL/g), nasipna gostota pa kvocient med  $m_0$  in  $V_0$  (podana v g/mL). Ko smo odčitali nasipni volumen, smo merilni valj z vzorcem vpeli na napravo za določitev zbitega volumna. Vzorec smo zbijali do konstantnega volumna (1250 udarcev) in odčitali

končni volumen ( $V_1$ ). Zbiti volumen predstavlja kvocient med  $V_1$  in  $m_0$  (podan v mL/g), nasipna gostota pa kvocient med  $m_0$  in  $V_1$  (podana v g/mL).

### **Poskus 1**

#### **(priprava polimorfne oblike Y)**

10 g kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola raztopimo v 200 ml metanola. Bistro raztopino uparimo do gostega, vendar še bistrega preostanka, tik preden prične kristalizirati (do mase cca 13 g), kateremu dodamo med mešanjem pri sobni temperaturi 1000 ml *n*-heksana. Mešamo pri sobni temperaturi še 2 uri in filtriramo. Dobitek 9,7 g

### **Poskus 2**

#### **(drug način priprave polimorfne oblike Y)**

10 g kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola raztopimo v 12,5 ml metanola. Bistro raztopino dodamo med mešanjem v 500 ml *n*-heksana, katerega predhodno cepimo z nekaj kristali kalijeve soli polimorfne oblike Y. Previdno mešamo pri sobni temperaturi in filtriramo. Dobitek 7,9 g. Podobno opisanima poskusoma pripravimo še saržo z oznako L-3391/A.

### **Poskus 3**

20 g čiščenega 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola suspendiramo v 200 ml vode. Pri sobni temperaturi naravnamo pH na 9,3 z 10% vodno raztopino kalijevega hidroksida. Reakcijska zmes se zbistri. Raztopino filtriramo in liofiliziramo. Dobimo bel, popolnoma amoren produkt v količini 19,74 g. Poskus ponovimo pri različnih količinah vode tako da liofiliziramo še 20% in 30% raztopino ter dobimo sarže z oznakami LST-K-1434/1 (10% raztopina), LST-K-1434/2 (20% raztopina) in LST-K-1434/3 (30% raztopina).

**Poskus 4****(priprava polimorfne oblike X)**

1 g kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola oblike I raztopimo v 20 ml metanola. Dobljeno raztopino skoncentriramo do goste, steklaste mase in jo med mešanjem pri sobni temperaturi zlijemo v 100 ml n-heksana. Dobljeno oborino mešamo pri sobni temperaturi 1 uro ter filtriramo in posušimo. Dobitek 0.92 g. Šaržo označimo z oznako LST-K-3279. Analogno pripravimo še saržo uz oznako LST-K-1481, ki jo dodatno zmeljemo na mlinu Alpine MFC pri 5000 obratih na minuto pri situ 0,5 mm in mleti šarži damo oznako LST-K-1496/1.

**Poskus 5****(določevanje velikosti delcev in specifične površine)**

Velikost delcev je bila merjena z metodo sipanja laserske svetlobe - Malvern. Iz rezultatov je razvidno, da so najmanjši delci v vzorcu LST-K-1434/1, največji pa v LST-K-1434/3. Specifična površina je obratno sorazmerna z velikostjo delcev: največja pri vzorcu šarže, LST-K-1434/1 in najmanjša pri vzorcu šarže LST-K-1434/3. Za vzorce LST-K-1481 in LST-K-1496/2 pa poleg velikosti delcev določimo še topnostne parametre.

Tabela 1: Velikost delcev in specifična površina

|                     |  | LST-K-1434/1 | LST-K-1434/2 | LST-K-1434/3 |
|---------------------|--|--------------|--------------|--------------|
| VELIKOST DELCEV     | d 0,1 ( $\mu\text{m}$ )  | 5,2          | 5,6          | 10           |
|                     | d 0,5 ( $\mu\text{m}$ )  | 36           | 63           | 144          |
|                     | d 0,9 ( $\mu\text{m}$ )  | 152          | 322          | 484          |
|                     | D[4,3]   | 61           | 120          | 202          |
|                     | Ocena specifične površine ( $\text{m}^2/\text{g}$ )                                  | 1,1          | 1,1          | 1,0          |
| SPECIFIČNA POVRŠINA | BET izoterma izračunana zunanjega površina (upošteva pore) ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) | 1,27         | 0,77         | 0,48         |

Tabela 2: Velikost delcev in topnostni parametri v primerjavi s komercialno dostopnim vzorcem polimorfne oblike I kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola

|                            |                         | LST-K-1481 | LST-K-1496/1 | Oblika I | Mlet vzorec Oblike I |
|----------------------------|-------------------------|------------|--------------|----------|----------------------|
| VELIKOST DELCEV            | d 0,1 ( $\mu\text{m}$ ) | 8,3        | 1,1          | 20       | 3,3                  |
|                            | d 0,5 ( $\mu\text{m}$ ) | 96         | 25           | 86       | 34                   |
|                            | d 0,9 ( $\mu\text{m}$ ) | 215        | 58           | 218      | 86                   |
|                            | D[4,3]                  | 107        | 28           | 105      | 41                   |
| TOPNOST (mg/ml)            | v vodi                  | 633        |              | 630      |                      |
|                            | v 0,1 M HCl             | 1,74       |              | 1,52     |                      |
|                            | v glicerolu             | 2,83       |              |          |                      |
| HITROST RAZTAPLJANJA (min) | 75 mg v 50 ml 0,1 M HCl | 14         | 13           | 16       | 8                    |

**Poskus 6**

(določevanje nasipne in zbite gostote in pretočnih lastnosti)

Tabela 3 podaja nasipne in zbite volumne/gostote vzorcev pripravljenih v poskusu 3. Za farmacevtsko uporabo je najprimernejša sarža LST-K-1434/3, ki ima tudi največje delce.

Tabela 3: Nasipna in zbita gostota (volumni)

|                        | LST-K-1434/1 | LST-K-1434/2 | LST-K-1434/3 |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|
| nasipna gostota (g/mL) | 0,21         | 0,32         | 0,43         |
| zbita gostota (g/mL)   | 0,27         | 0,41         | 0,52         |
| nasipni volumen (mL/g) | 4,69         | 3,16         | 2,32         |
| zbiti volumen (mL/g)   | 3,70         | 2,45         | 1,91         |
| Carr index             | 21,0         | 22,6         | 17,8         |
| Hausner index          | 1,27         | 1,29         | 1,22         |

**Poskus 7****(stabilnost vzorca iz poskusa 4)**

Vzorec z oznako LST-K-3279 ni spremenil svoje polimorfne oblike po shranjevanju 45 dni v zaprti prahovki pri sobnih temperaturi. Vzorec smo izpostavili za 24 h temperaturi 60 in 80 °C in podtlaku ~ 10 mBar. Kristalna struktura se na nobenem pogoju ni spremenila. Ob izpostavitvi tem pogojem je vzorec izgubil 0,79 % (60 °C) in 0,90 % (80 °C) mase.

**Poskus 8****(temperaturna stabilnost vzorca polimorfne oblike Y)**

10 g polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola sušimo. Dobimo polimorfno obliko X. Dobitek 9.1g

Patentni zahteveki

1. Polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola označena s tem, da obstaja v kristalni obliki in ima njen rentgenski praškovni difraktogram uklone pri  $2\theta$  okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 °.
2. Polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola po zahtevku 1, označena s tem, da ima rentgenski praškovni difraktogram v bistvu, kot je prikazan na Sliki 1.
3. Polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola po zahtevku 1, označena s tem, da obstaja v kristalni oblikih v oblikah solvata.
4. Polimorfna oblika kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola izbrana izmed polimorfne oblike z ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri  $2\theta$  okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 ° ali pri  $2\theta$  okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2°, označena s tem da vsebuje več kot 50% delcev, ki imajo premer med okoli 5  $\mu\text{m}$  in okoli 500  $\mu\text{m}$ .
5. Polimorfna oblika v skladu z zahtevkom 4, označena s tem da vsebuje vsaj 50 % delcev, ki imajo premer pod okoli 100  $\mu\text{m}$ .
6. Postopek priprave polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola in njenih solvatov označen z izolacijo iz zmesi metanola in heksana, pri čemer je heksan v volumskem prebitku glede na metanol.
7. Postopek v skladu z zahtevkom 6 označen s tem, da vsebuje naslednje korake:
  - a) da se pripravi bistra metanolna raztopina kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola,
  - b) da se dobljena raztopina opcionalno skoncentriira,
  - c) da se dobljena opcionalno koncentrirana raztopina zmeša z volumskim prebitkom heksana glede na metanol,

- d) da se izolira polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola.
8. Postopek pretvorbe polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola v skladu s katerimkoli od zahtevkov 1 do 3 v polimorfno obliko z ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri  $2\theta$  okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2°, označen s tem da polimorfno obliko Y sušimo v vakuumu ali pri normalnem tlaku pri sobni ali pri povišani temperaturi.
9. Farmacevtski pripravek, ki vsebuje kot aktivno učinkovino polimorfno obliko Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola ali njene solvate.
10. Uporaba polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola za pripravo zdravila.
11. Uporaba polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola po zahtevku 9 za pripravo zdravila za zdravljenje hipertenzije.

Lek farmacevtska družba d.d.

## Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni oblik

### Izvleček

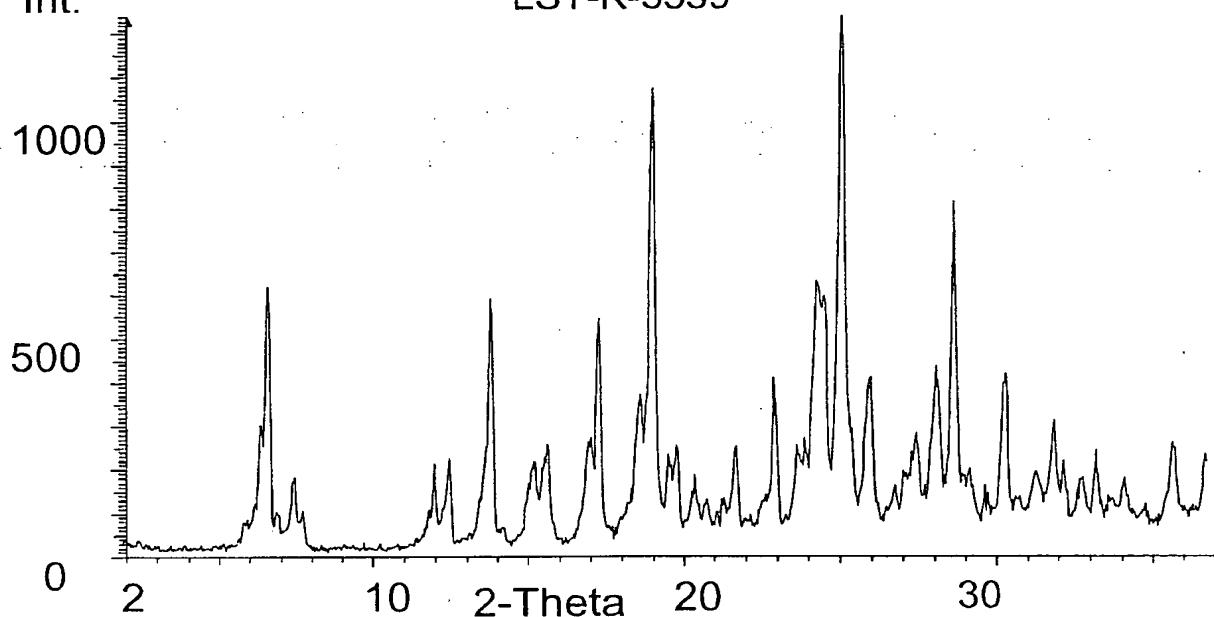
Nova kristalna oblika farmacevtsko uporabne kristalinične soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola označena z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri  $2\theta$  okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9  $^{\circ}$  je bila pripravljena iz znanih polimorfnih oblik iz kombinacije topil, ki vsebujejo metanol.

00011000

1/4

Int.

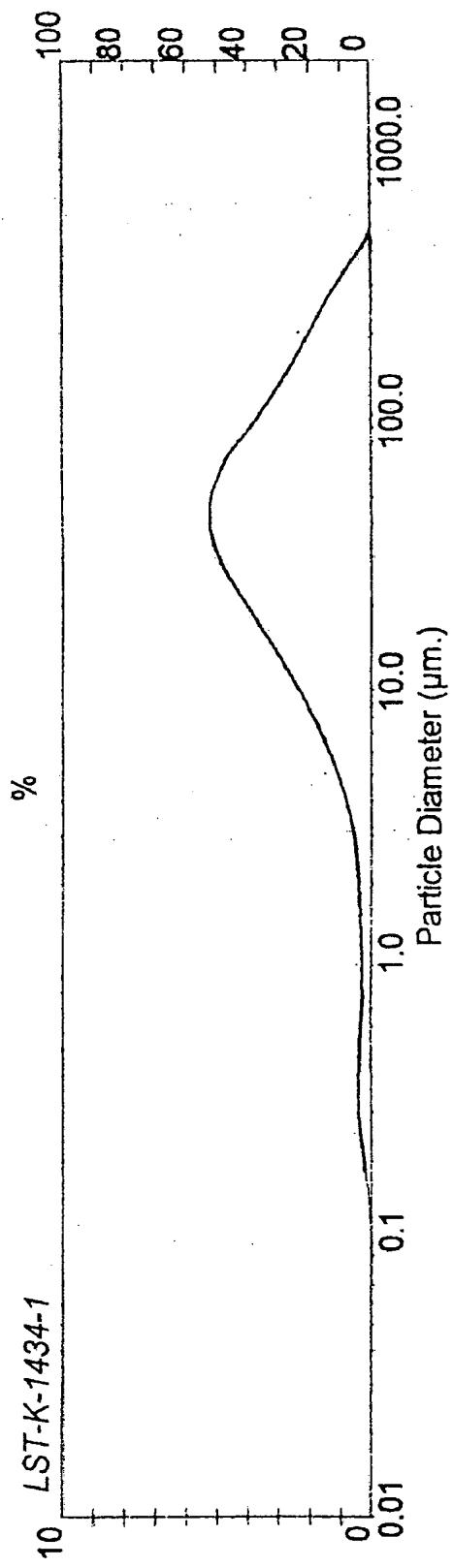
LST-K-3339



Slika 1

08. 11. 00.

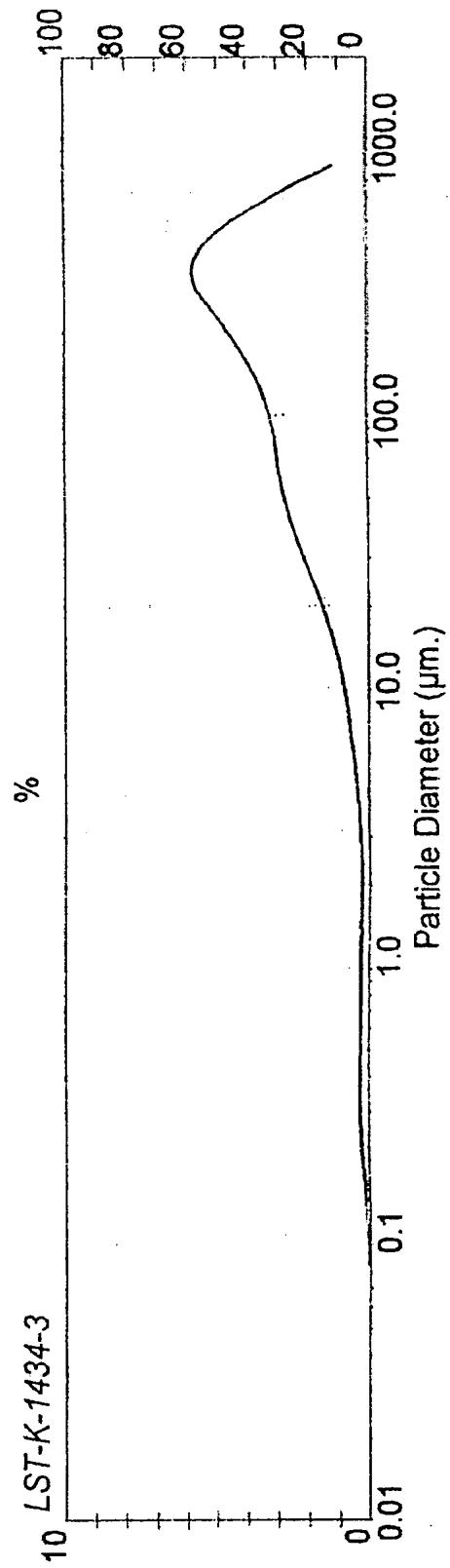
2/4



Slika 2

0.0 0.1 0.2 0.3

3/4

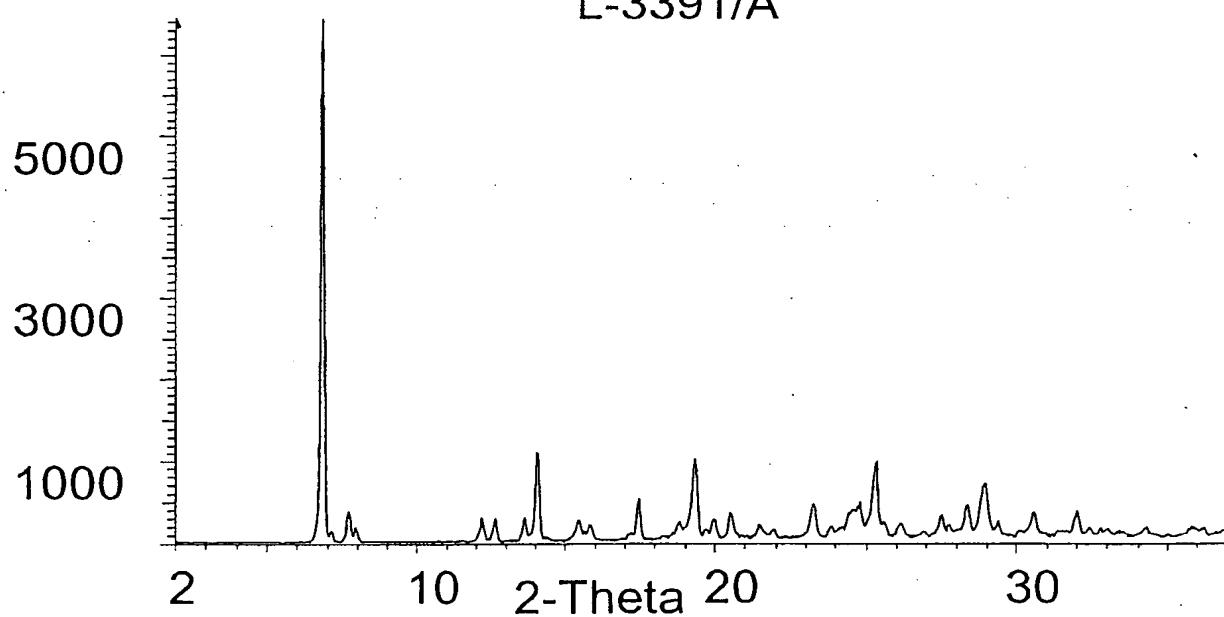


Slika 3

05.11.03

4/4

L-3391/A



Slika 4